

〔第3回学術大会シンポジウム「ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題
～くすり相談窓口への問合せ内容から～」要旨〕

ジェネリック医薬品に求められる情報の現状と課題 安全性情報に焦点を当てて

千葉 昌人 MASATO CHIBA

日本ケミファ株式会社
信頼性保証総括部 安全管理部

弊社は、現在「くすり相談部門（一次対応）」を独立した部署にしていない。それは現在の会社規模に応じた組織であり、むしろ安全性に関するお問い合わせに専門性が発揮でき、かつ小回りが利き、リアルタイムの情報提供が行いやすいメリットがある。歴史的には、同業他社同様に平成9年より、いわゆる「くすり相談業務」をスタートさせ、部署名こそ色々変わったものの、基本的には安全性や副作用に関連するお問い合わせにPMS部門が対応し、今日にいたっている。主に安全性や副作用に関して対応するが、特殊患者への投与方法は勿論、配合変化・安定性や薬効・薬理、適応外使用、ロット解説、資材・資料請求などにも対応する。本来的には有効性や製品特徴、薬効・薬理などに対応する別セクション（学術情報部門）があり、この部署に寄せられるお問い合わせは安全管理統括部門では合算していない。つまり、本稿で取り扱う集計結果・分析は、あくまで弊社安全管理統括部門に寄せられた内容をベースにしている。

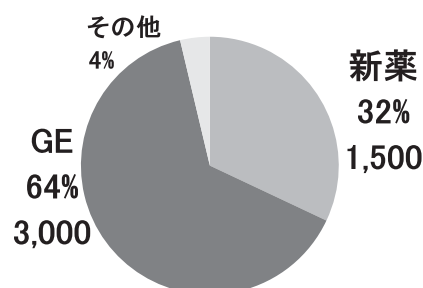
平成20年度に寄せられた安全管理部対応の「くすり相談」を弊社先発医薬品とジェネリック医薬品（以下、GE医薬品と略す）別に分けてみた（Fig.1）。内訳としては、GE医薬品が先発医薬品（新薬）のちょうど2倍のウェイトを占め、現在の弊社製品構

成と連動してきた感じがする。このGE医薬品に寄せられるお問い合わせを分析してみると、お問い合わせ内容では、添付文書や啓蒙資料の請求など「資料請求」がトップで、次いで粉碎可否や脱カプセル、一包化可否などの「院内製剤」が2番目に多かった。ロット解説や使用期限などの「識別・鑑別」、発売状況（中止時期）に関する「流通」に次いで、本来安全管理部の本領が発揮される「安全性」に関するものが5番目である（Fig.2）。

では、これらのお問い合わせは外部のどこから寄せられたかを分析してみよう（Fig.3）。

こちらに示す通り、弊社では圧倒的に保険薬局からのお問い合わせが多く、約半数を占めるといってよい。この傾向は、処方せん様式の変更前後でも変化は見られていない。我々は、GE医薬品に変更する可能性のある保険薬局からのお問い合わせは増加すると予想していた。ところが、GE医薬品への変

Fig.1 H20年度 くすり相談製品別 (n = 4687)



* 〒101-0032 東京都千代田区岩本町 2-2-3
TEL: 03-3863-1225 FAX: 03-3861-9567
E-mail: m-chiba@chemiphar.co.jp

更可否の医師の意志表示方法はともかく、平成 18 年度の相談者別内訳を平成 20 年度と対比してみると、割合としては変化が見られなかったということになる。但し、お問い合わせの絶対数が増加 (1.85 倍) しているので、保険薬局からのお問い合わせは増えているのは事実である。また、このお問い合わせのやり取りの中で、結果として副作用収集できたケースが、割合では微増だが件数では 2 倍強となっている。

では、いったいどんな内容のお問い合わせなのか内容を分析してみよう (Fig.4)。

いわゆる薬理的なお問い合わせの分析結果で、当部署に寄せられた n 数こそ少ないものの、先発品に期待される分野といえそうである。GE 医薬品にも数件のお問い合わせがあるのは、適応外使用の際の機序などが挙げられるが、GE 医薬品に対して「この有効成分の薬理作用は？」という質問は、安全管理統括部門の守備範囲外ということでお問い合わせ自体が少ないことを割り引いたとしても、極めて少ないか、無いといってもよいのであろう。

ところが、製剤学的なお問い合わせのうち、一包化や錠剤の粉碎後、脱カプセル後の安定性などに関

するものは、先発や GE 医薬品を問わず要求されることの多い分野である (Fig.5)。但し、承認要件以外のデータに関しては、GE 医薬品ではなかなか準備されていないのが実情である。しかし、言い換えれば「承認要件として不要」であっても、企業努力によって発売開始前後にデータを持っていれば回答できる分野でもあり、顧客満足度を上げられることは間違いなしである。

Fig.6 は製剤学的お問い合わせのうち、「配合変化」についてのみピックアップして分析したものである。弊社は先発注射剤を 1 品目しか販売していないため、先発内服固形剤の配合変化を含めても先発分野で要望されるケースは少ない半面、予想通り注射剤の GE 医薬品に寄せられるお問い合わせは品目数に応じて多くなっている。しかも GE 医薬品では、先発の特許の関係で意図的か又は製剤工夫によるものか、微妙に添加物が先発と異なるケースがあるため、GE 企業側もしばしばお問い合わせの対応に苦慮するケースがある。この分野もデータを揃えれば回答できるものだが、配合される医薬品は星の数ほどあり、その組み合わせからデータを揃えるにも限

Fig.2 H20 年度 GE 品目内容別グラフ

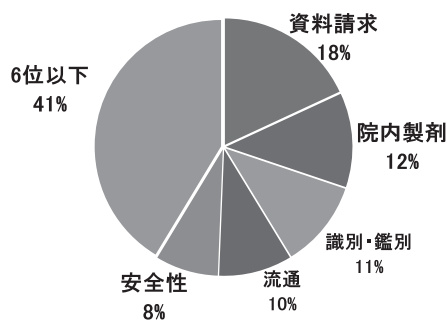


Fig.3 処方せん様式変更前後の相談者別内訳 (年度対比)

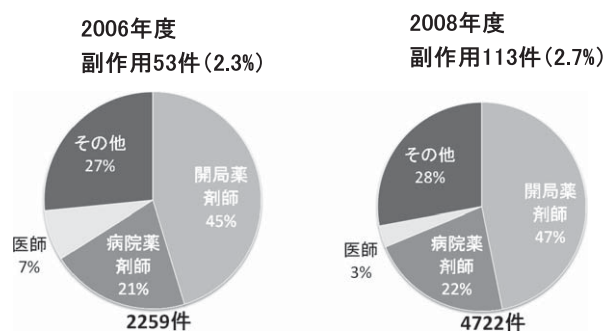


Fig.4 薬理的 Q (n = 26)

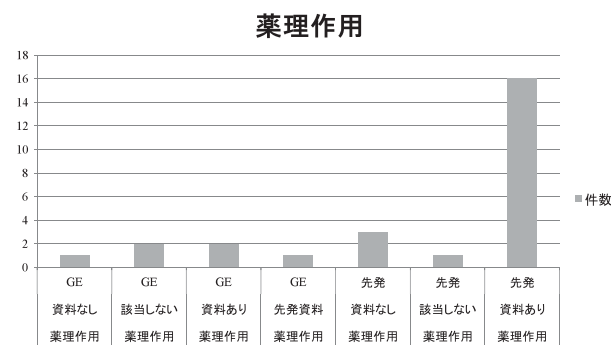
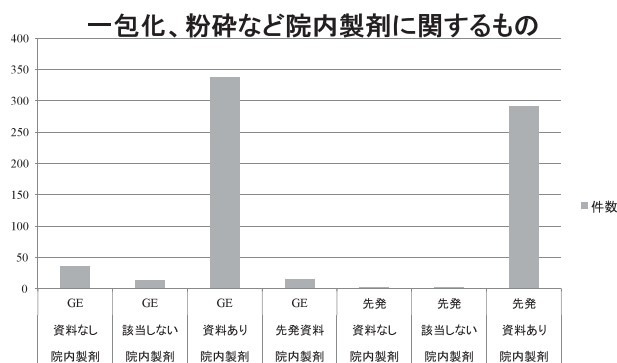


Fig.5 製剤的 Q-1 (n = 699)



界があると言わざるを得ない。また、先発のデータから類推するにしても、配合する相手医薬品の微妙な処方変更（一変）をリアルタイムにつかんでいるか甚だ疑問があるところであり、手持ちの理化学データから類推するのが精いっぱいの時もある。

しかし、現状として各々の医療機関で医薬品の採用選定基準がある。当然、企業努力によって、例えば承認要件で求められていなくとも準備できるものもあり、自由競争社会で同業他社との差別化ができる以上、かなりエネルギーをかけていると思われる。また、医療機関によっては、自ら製剤的同等性試験を実施しておられるケースもあり、ある意味で敬服する半面、業界挙げての情報共有化ができないものか、無駄のないコスト意識も頭をよぎる。ここが、個々の製品特有情報とは別に、先発の情報を国民的財産として活用できないかといった議論とかみ合ってくるところである。

こと副作用 / 安全性に関するお問い合わせは、先発・GE 医薬品を問わないようである (Fig.7)。一部を除きほとんどの GE 医薬品は、薬価収載後の上市直後はオリジナルの副作用集積情報を持っていない。

Fig.6 製剤的 Q-2 (n = 179)

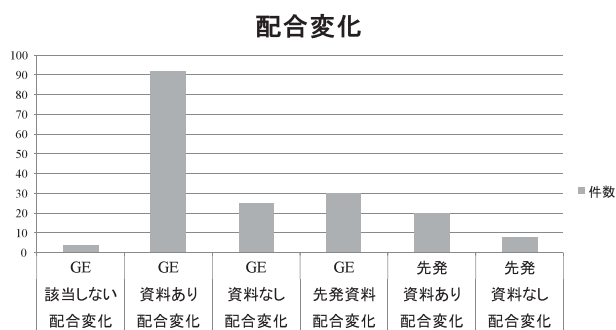
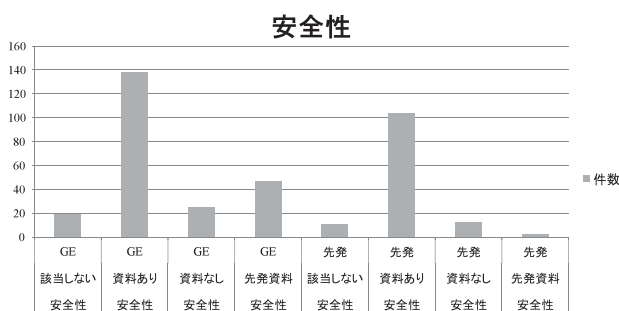


Fig.7 安全性の Q (n = 358)

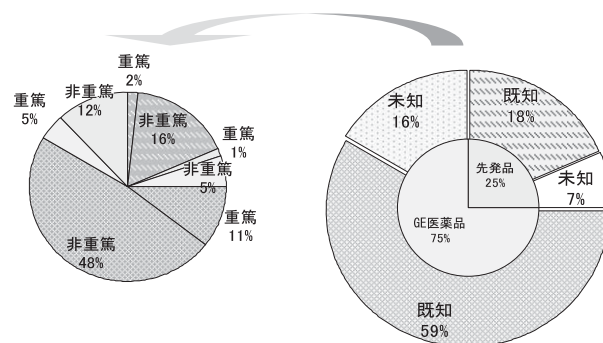


い。一般的に GE 医薬品には承認要件として臨床試験が求められていないわけで、安全性情報に関しては、上市后、即ち製造販売後に GVP 省令に定められた通り、副作用情報を収集・評価、対応していくしかない。蓄積される副作用情報の質は別として、多い少ないは、おそらく売りに上げに左右されているとみて間違いはないであろう。GE 医薬品といえども、市場で繁用されれば、その分副作用も先発の発生頻度と大差なく発現してしかるべきと考えられるからである。但し、新薬として登場してからの市販直後調査や再審査期間（例えば 6 年間）と、GE 医薬品が上市されてからの 6 年間は同じ情報量にはなかなかならない。

Fig.8 は弊社が平成 20 年度に収集し評価が終了した安全性情報の内訳を示したものである。右の円グラフの通り GE 医薬品にも未知の副作用が報告され、左の円グラフの通り重篤症例も収集される。誤解がないよう補足すると、GE 医薬品の方が副作用を発現しやすいのではなく、弊社の取り扱い品目が GE 医薬品にシフトしてきているため、売り上げのおよそ 6 割が GE 医薬品となってきているため、GE 医薬品の副作用情報が件数として多くなってきているともいえる。

安全性情報収集全体の 3/4 (75%) が GE 医薬品で、それらを既知・未知に分類すると右円のようになる。ここで注目すべきは、GE 医薬品でも先発同様に未知の副作用が収集されていることである。さらにそれぞれを重篤性で分けてみると、GE 医薬品でも未知・重篤副作用が収集されていることが分かる。GE 医薬品が危険なのではなく、GE 医薬品にも未知・重篤副作用が報告されるという事実を理解

Fig.8 安全性情報 収集状況と分析
H20 年度 評価終了症例数 (n = 285)



し、医療機関の医師・薬剤師の先生方には、先発同様に副作用情報の収集・提供にご協力いただきたいのである。

一部抜粋になるが、未知・重篤副作用の具体的事例は Table 1 の通りである。全く添付文書に記載されていない「未知」情報もあれば、添付文書上「その他の副作用」として記載されている「既知」の副作用名も、発現した副作用のグレード（重篤性）から「未知」扱いになる。ところで、重篤性とは別に、未知の副作用で関連性（因果関係）が濃厚な症例が蓄積されてきた場合、企業においては「使用上の注意の改訂」作業がちらついてくるところである。当局とのヒアリングから始まる自主改訂作業であるが、本当に GE 医薬品主導で添付文書の改訂が行われる事例が生じるのであろうか。「ないとはいえない」と冗談を言っているのは今のうちだけであろう。

さて、こういった安全性情報は、上市したのちの地道な企業努力で蓄積されるもので、GE 医薬品の発売・販売直後に資料請求されるのは理不尽とも言えるものとする。具体的には、各企業のおくすり相談窓口へ寄せられる「何故、副作用情報がないのか？」の類のお問い合わせである。承認要件で求められていない…といった説明に、「だからお前のところのジェネリックは信用できない…」とか「だからゾロ屋は当てにならない…」と罵声まで浴びなければならないものなのであろうか。その不信を払拭するために、発生頻度調査など予め（上市前に）仕掛けるべきなのであろうか。営業現場や比較的 GE に対して理解がある医療従事者からも「あれば越したことはない」との声は耳にするが、費用対効果は

どうなのであろうか。その調査で、GE 医薬品は先発と違う副作用を拾いきれるのであろうか。発現傾向が同じことをわざわざ証明するつもりなのであろうか。先の GE 医薬品の未知副作用は早々発生しているわけではなく、長年の発売状況下から使用患者さんの母数が増えてきた背景から収集されたものである。いわゆる 3,000 例調査でヒットするものとは考え難いではなかろうか。

少し論点を変えてみよう。先発が実施した副作用発生頻度調査の結果を参考に、推定使用患者数から副作用収集症例理論値を算出してみた（Table 2）。例えば、プラバスタチンでは、先発の各種の資料から判明する副作用全体の発現率が 3.1% である。言うまでもなく、この医薬品を服用した際、発疹や筋肉痛、めまいなど何らかの副作用が発現する頻度である。これに対し、弊社のプラバスタチン製剤では、新発売した時期からの出荷数量から推定服用患者数を算出し、理論的には 171 例の副作用症例が収集されてしかるべき。ところが、現実には 53 例にとどまっているというのがこの表の見方である。しかし、先にも触れたが、先発が治験段階や市販直後調査、使用成績調査などから得た安全性情報は、我が国に初めて上市された状況下のものであって、先発企業の力の入れようは並々ならぬものである。市場への浸透を促す一方で、安全性情報の収集には省令や各社の手順書に依り、手抜きは許されないものである。一方、およそ 6-10 年後の状況で登場する GE 医薬品では、GE 企業が注力したところで、かなりの医師が使いなれてきた医療現場では、なかなかどうして副作用情報収集ができないのも事実なのである。

医療機関側の協力は、先発企業同様に GE 企業に

Table 1 GE 未知・重篤症例 抜粋

一般名(略称)	副作用名	関連性
シプロフロキサシン	肺水腫	ないとはいえない
チザニジン	中毒疹	ないとはいえない
プラバスタチン	白血球減少症	ないとはいえない
ランソプラゾール	低カリウム血症	ないとはいえない
〃	慢性腎不全増悪	ないとはいえない
〃	水性下痢	多分関連あり
リマプロスト	歯肉腫脹	関連あり
〃	運動失調	関連あり

Table 2 先発 ADR 発現頻度から算出した理論値と
当社 GE 製品 ADR 収集実件数

成分名 (略称)	発売 年月	先発副作用 発現頻度(%)	理論値 (件数)	収集 件数
プラバスタチン	'0307	3.1	171	53
タムスロシン	'0507	2.2	15	4
ボグリボース	'0507	10.3	172	9

も注がれてしかるべきと考えるが、GE 企業の努力はどうであろうか。ただ待っているだけでは埒が明かない。では、いったいどうしたら解決できるのだろうか。弊社も同業他社同様、GVP 教育訓練を規定した通り実施している。全 MR が収集に携わるよう、より積極的に収集するよう、事例を踏まえて教育訓練している。それでこそエビデンスが蓄積され、医療機関側に評価される情報が増えるというものである。言い方を変えれば、求められる情報に応えるべくコツコツと企業努力することは当然のこ

とである。こと安全性に関しては必要な体制を整えなければ、それこそ省令違反となりかねない。

しかし、実際「ないものはない」のである。一部の GE 医薬品で手掛け始めた上市直後にオリジナルの安全性情報を提供できる体制を GE 企業に求めるのであろうか、皆さんはいかなるお考えをお持ちであろうか。今後の課題として幾つかあげられるが、GE 企業が努力するとともに、医療従事者のご理解とご協力も必要なのである。